ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 67

Les Extraits Aspergillaires

LEUR EMPLOI EN MEDECINE VETERINAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1949

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

CHRISTIAN PETIT

né le 23 Juillet 1925, à Argenteuil (Seine-&-Oise)

JURY

Président : M. GADRAT, Professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE

IMPRIMERIE NAN-MESTRES

21, Rue d'Embarthe, 21

1949

Les

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 67

Les Extraits Aspergillaires

LEUR EMPLOI EN MEDECINE VETERINAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1949

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

CHRISTIAN PETIT

né le 23 Juillet 1925, à Argenteuil (Seine-&-Oise)

JURY
- Président : M. GADRAT, Professeur à la Faculté de Médecine.
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
- Assesseurs : M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE NAN-MESTRES
21, Rue d'Embarthe, 21
—
1949

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires	MM. CUILLÉ. MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique. — Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.

ASSISTANT

Physiologie	LABOUCHE.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MA FIANCEE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

de la Faculté de Médecine de Toulouse

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chevalier de la Légion d'Honneur

Respectueuse gratitude pour l'aide bienveillante qu'il nous a apportée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRIZARD

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail.

A NOS MAITRES DE L'ECOLE
NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

INTRODUCTION

Dans le monde des infiniment petits, que constituent les microbes, la lutte pour la vie existe aussi.

« *La vie empêche la vie* » *a dit* PASTEUR *en* 1877. *Et, tout récemment, s'est bâtie sur cette théorie une thérapeutique nouvelle et féconde en résultats, l'antibiothérapie.*

Un antibiotique est une substance d'origine chimique ou biologique qui peut entraver le métabolisme, arrêter la vie ou inhiber la virulence des microbes.

Dès le V^e^ *siècle, les Hindous enduisaient d'ail les furoncles car ils avaient observé les propriétés curatives de cette plante.*

En 1877, PASTEUR *et* JOUBERT, *dans une communication à la Société des Sciences, montrent « l'antagonisme microbien » existant entre une culture de bactérie charbonneuse et le staphylocoque. La première expérience scientifique réalisée, les travaux vont se succéder.*

En 1896, GOSIO *constate que la culture d'un Pénicillium permet d'extraire un antibiote, l'acide micophénolique, qui détruit la bactérie charbonneuse.*

METCHNIKOFF, *en* 1897 *et* NICOLLE, *en* 1907, *étudient le pouvoir antibiotique de substances d'origine microbienne.*

VAUDREMER *étudie, en* 1912, *l'action de l'Aspergillus Fumigatus sur le bacille tuberculeux.*

FLEMING, *en* 1929, *découvre le pouvoir antistaphylococcique des extraits du Pénicillium notatum.*

Enfin, en 1941, ABRAHAM, CHAIN *et* FLOREY *réussissent à purifier « La Pénicilline ».*

L'utilisation heureuse de cette Pénicilline, dans les affections rebelles aux autres médications, a attiré l'attention sur les possibilités offertes par d'autres champignons, producteurs d'antibiotiques.

C'est ainsi que la recherche s'orienta sur les Aspergilli, champignons ascomycètes périsporiacés voisins du Penicillium.

Déjà, en 1912, VAUDREMER, *étudiant l'action des microbes protéolytiques et de certaines moisissures sur la toxicité de la tuberculine, fit agir des extraits d'Aspergillus Fumigatus.*

Au terme de ces expériences, il conclut : « L'Aspergillus Fumigatus agit sur la tuberculine.

Le principe actif se trouve seulement dans les cultures très vigoureuses ayant atteint leur maturité.

Dans les conditions précitées, le principe actif est dans le mycelium et y reste.

Pour obtenir le principe actif, le broyage du mycelium est nécessaire.

Le Principe actif est thermostabile ».

En 1913, *il montre que le bacille tuberculeux, macéré dans les extraits aspergillaires, perdait sa virulence. Sa pathogénéité pour le cobaye et le lapin disparaissait.*

La même année, il donne les résultats plus ou moins heureux d'une thérapeutique aspergillaire dans la tuberculose.

Tour à tour, de nombreux aspergilli furent étudiés.

En 1942, WHITE *et* HILL *isolent de l'Aspergillus Flavus une substance antibiotique, l'acide aspergillique, dont ils donnent la formule : C*12 *H*10 *N*2 *O*2.

Au point de vue thérapeutique, un fait est intéressant : selon HAMRE, *Mc* KEE *et* RAKE, *il a été possible de démontrer que la substance peut jouer un rôle dans la thérapeutique locale des gangrènes gazeuses.*

A la même époque, BUSH *et* GOTH *isolent la flavicine.*

De l'Aspergillus Clavatus, WAKSMANN, HORNING *et* SPENCER *obtiennent, en* 1942, *une substance active, la clavacine. La grande particularité de cette substance sur les autres antibiotiques est son pouvoir bactéricide.*

*On lui a donné pour formule : C*9 *H*8 *O*5.

Elle s'identifie chimiquement à la patuline, la clavatine et la claviformine. C'est, en réalité, le même antibiote.

De l'Aspergillus Effusus, on a tiré l'acide kojique qui, lui aussi, présente des propriétés antibiotiques.,

Cet acide kojique fut tiré aussi de l'Aspergillus Parasiticus.

Mais de tous les Aspergilli, l'Aspergillus Fumigatus est le plus important.

Dans ce travail, nous nous proposons d'étudier les différentes substances qu'il élabore et leurs propriétés.

Puis, entrant dans le domaine clinique, nous passerons en revue les différentes affections susceptibles d'un traitement aspergillaire.

Nous donnerons ensuite un aperçu sur les hypothèses du mécanisme d'action, encore obscur, des extraits aspergillaires.

CHAPITRE PREMIER

LES ANTIBIOTIQUES ELABORES PAR L'ASPERGILLUS FUMIGATUS

Tous les travaux effectués sur cette moisissure sont américains ou anglais.

Cependant, il est à noter que c'est un Français, VAUDREMER, qui remarqua le premier les propriétés antibiotiques des extraits de l'Aspergillus Fumigatus. Avec ces extraits, il atténua, comme nous l'avons vu précédemment, la toxicité de la tuberculine et la virulence du bacille tuberculeux.

Les champignons produisent, en général, plusieurs substances antibiotiques : le Penicillium notatum, par exemple, produit la pénicilline et la notatine, l'Aspergillus Flavus l'acide aspergillique et la flavicine.

L'Aspergillus Fumigatus n'échappe pas à la règle ; il produit la spinulosine et la fumigatine qui sont des quinones pigmentées, la fumigacine qui peut être considérée comme le vrai agent antibiotique et un quatrième composé, la gliotoxine.

La Fumigatine, premier antibiotique de l'Aspergillus Fumigatus, semble tirer ses propriétés du groupe des quinones dont elle fait partie.

Ces quinones sont connues comme agents bactériostatiques depuis les travaux de MORGAN et COOPER en 1921-1925 et ceux d'OXFORD en 1942. La formule brute de la fumigatine est C^8 H^8 O^4. C'est la 3 hydroxy — 4 methoxy — 2,5 toluquinone.

La Fumigatine est obtenue à partir d'une culture d'Aspergillus Fumigatus sur un milieu de RAULIN-THOM. L'apparition en est tardive (30-35 jours). L'extraction se fait directement au chloroforme. Le produit est cristallisable avec l'éher de pétrole : les cristaux sont des aiguilles brunes.

Son action antibiotique se manifeste aussi bien sur les germes gram + que sur les germes gram — comme le montrent les résultats de RAISTRICK et OXFORD.

La Spinulosine, quinone pigmentée, a des propriétés semblables à celles de la Fumigatine.

La Gliotoxine, le dernier antibiotique tiré de l'Aspergillus Fumigatus, était confondue auparavant avec la fumigacine. C'est en purifiant cette fumigacine qu'il fut découvert par MENZEL, WINTERSTEINER et HOOGERHEIDE. Ce corps représente la fraction toxique de la fumigacine primitive.

Son activité est assez grande ,plus grande même que celle de la fumigacine sur les germes gram — (E. Coli) et les germes gram + (Bacillus subtilis et Sarcina Lutea). Mais la gliotoxine est très toxique.

LA FUMIGACINE.

La Fumigacine, le plus important, le vrai agent antibiotique tiré d'Aspergillus Fumigatus nous retiendra plus longtemps.

Découverte en Amérique par S.-A. WAKSMANN, la Fumigacine faisait en même temps en Angleterre l'objet de recherche sous le nom d'acide Helvolique (WILKINS et HARRIS).

Il y a donc une identité absolue entre la Fumigacine et l'acide helvolique.

CHAIN et ses collaborateurs lui attribuent la formule brute C^{32} H^{44} O^{8}.

Production et Propriétés.

En Amérique, on l'a obtenue à partir d'une culture d'Aspergillus Fumigatus sur milieu de Czapek-Dox. L'apparition est rapide (3 à 10 jours). On l'obtient en l'adsorbant sur « Norit ». De là, on l'extrait à l'aide du chloroforme après traitement préalable à l'éther.

La cristallisation a lieu en refroidissant une solution alcoolique. Les cristaux sont de fines aiguilles blanches.

L'acide helvolique est thermostabile.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau ; il est soluble dans l'acétone, l'alcool chaud, le chloroforme, l'acide acétique froid et la pyridine. Il est modérément soluble dans l'éther et le benzène, et très faiblement soluble dans le pétrole.

Son sel de Sodium (Helvolate de Sodium) est très soluble dans l'eau.

Action antibactérienne.

L'Helvolate de Sodium agit sur les germes gram +, sur ceux de la gangrène gazeuse, mais il est presque sans action sur les germes gram —.

Son mode d'action s'apparente à celui de la Pénicilline. C'est un bactériostatique et non un bactéricide.

Comme pour la Pénicilline, il se produit une résistance des souches microbiennes envers l'Helvolate de Sodium. Après vingt-six jours de passage, il faut deux cent cinquante fois plus de produit pour inhiber une culture microbienne. Cette résistance est spécifique, et la pénicilline conserve son action. In vivo, cependant, des expériences faites sur des souris ont montré l'absence d' « Aspergillinorésistance ».

Absorption, Excrétion et Effets Pharmacologiques.

L'acide helvolique introduit dans l'organisme ne se fixe pas dans les cellules. Il est éliminé par le rein.

Des expériences réalisées sur des souris le prouvent : sur des souris de 20 gr., on recueille l'urine durant les six heures qui suivent une injection d'acide helvolique. Après une injection intra-veineuse de 3 mmgr., la méthode des cercles donnent une inhibition des cultures de 25 mm., de diamètre. Après une injection de 2 mmgr on a un cercle de 23 mm. de diamètre. Ce cercle est de 20 mm. et 12 mm. pour des injections intra-veineuses de 1 mmgr. et 0,5 mmgr.

L'acide helvolique est donc excrété par le rein sous sa forme primitive ou sous une forme encore active.

On a mesuré aussi le pouvoir antibactérien du sang après injection d'acide helvolique. On injecte à des souris 1 mmgr. d'helvolate de Sodium par voie intraveineuse ; une souris est tuée toutes les heures qui suivent l'injection. Après une heure, le sérum donne un cercle d'inhibition de 17 mm. de diamètre. A la sixième heure, l'inhibition n'est que très légère.

Lors de son passage dans l'organisme, l'acide helvolique réside surtout dans le foie, comme en témoignent les expériences suivantes : on excise le Foie, la Rate et les Reins sur des animaux qui ont reçu de l'acide helvolique. L'extrait de foie donne une inhibition marquée dans la méthode des cercles. Les extraits de Rate et de Rein sont inactifs.

Administré per os, l'helvolate de Sodium se retrouve aussi dans le sang et dans le foie. Il ne semble pas subir de modifications dans le tube digestif.

On donne à deux souris 10 mmgr. d'helvolate de Sodium dans 0 cc. 3 d'eau par le tube digestif. Ces souris tuées, respectivement au bout de sept heures et demie et de huit heures, donnent les résultats suivants : le sérum donne des cercles d'inhibition de 16 mm. et 18 mm.

Les extraits hépatiques donnent des cercles de 16 mm. et 17 mm.

Dans le tube digestif, estomac, intestin grêle et gros intestin, on retrouve aussi l'helvolate de Sodium en assez grande quantité. En effet, l'extrait du contenu stomachal donne des cercles de 20 et 26 mm. ,l'extrait du grêle des cercles de 20 et 23 mm., et l'extrait du gros intestin des cercles de 22 et 23 mm.

Donc, l'helvolate de Sodium est encore présent dans le tube digestif huit heures après son administration, tout en se trouvant en quantité suffisante dans le sang. On peut alors supposer que ce taux dans le sang se maintiendrait tout le temps où persisterait de l'helvolate de Sodium dans le tractus digestif.

Toxicité.

Dans l'étude de la toxicité, il faut envisager l'action locale et l'action générale.

1) *Action locale.*

Dans les tissus, à une concentration de 1/1500 les cellules subissent la dégénérescence vacuolaire. Notons cependant que les cellules supportent de plus fortes concentrations que les bactéries. Ce qui joue un grand rôle du point de vue de la thérapeutique.

Sur le système nerveux en injection dans le liquide céphalo-rachidien, à une concentration de 1/1000, on observe aucune action néfaste. Mais à la concentration de 1/250 il y a des signes d'irritation (spasmes et faiblesse musculaire).

Dans la peau et le conjonctif sous-cutané, l'helvolate de Sodium produit une légère hyperhémie. A dose très forte, il se forme un oedème au lieu d'injection avec réaction fibreuse. Les tissus ne se nécrosent pas.

Dans le péritoine, l'helvolate de Sodium produit une péritonite plastique aseptique.

2) *Action générale.*

Lors d'administration par voie parentérale une dose

supérieure à 5 mmgr., provoque la mort de souris de 20 gr., une dose inférieure à 5 mmgr., est supportée sans trouble.

Par la voie digestive, l'effet est moins rapide. La mort vient tardivement.

Action thérapeutique.

Des souris de 20 gr. sont inoculées avec du staphylocoque et du streptocoque, les deux très virulents.

Le traitement par l'helvolate de Sodium est commencé une heure après l'inoculation et il est poursuivi toutes les douze heures. Les résultats sont les suivants : les animaux infectés par le staphylocoque meurent tous, ceux infectés par le streptocoque meurent en partie.

Et parmi ceux qui échappent à la mort, quelques-uns sont tués par le produit.

CHAPITRE II

ETUDE DU PRODUIT EMPLOYE

Les extraits d'Aspergillus Fumigatus que nous avons employés, commercialisés sous le nom « Aspergilline », ne doivent pas être confondus avec les substances qui prirent, tour à tour, le même nom.

Walter C. TOBIE fait une mise au point sur ce mot « Aspergilline », employé à tort pour désigner des produits différents.

C'est BUSH et GOTH qui, en 1942, donnent ce nom à un composé de l'Aspergillus Flavus, connu plus tard sous le titre de flavicine ou flavicidine.

En 1944, STANLEY applique le nom d'Aspergilline à un composé cristallisé d'une souche d'Aspergillus dont il tait le nom spécifique.

Toujours en 1944, c'est SOLTYS qui donne le nom à un filtrat d'Aspergillus Fumigatus.

Enfin, en 1945, KRASILNIKOV et KARENYAKO, ayant tiré de l'Aspergillus niger une substance antibiotique, la nomme « Aspergilline ».

Le produit, qui fait l'objet de notre étude, est préparé sur milieu minéral de la manière suivante :

On ensemence dans des boîtes de Roux un milieu artificiel s'apparentant au liquide de RAULIN, mais enrichi en substances azotées organiques, avec une souche pure d'Aspergillus Fumigatus. Après la croissance complète du voile mycélien, le liquide de culture et le mycélium sont récueillis.

Le mycélium est extrait avec le liquide, puis le liquide d'extraction est déprotéiné, concentré et précipité à des PH différents pour éliminer quelques impuretés.

L'isotonie des ampoules est assurée par addition de la quantité nécessaire de chlorure de Sodium.

TOLÉRANCE CHEZ L'ANIMAL

Un centimètre cube d'extrait aspergillaire injecté par voie péritonéale à une souris de 8 gr., trois centimètres cubes par voie intraveineuse ou sous-cutanée à un lapin de 2 kilos et trois centimètres cubes à des cobayes de 250 à 300 gr., sont supportés sans provoquer chez les animaux aucun trouble.

Trois cc. injectés, par voie sous-cutanée, à des souris à la veille de mettre bas, celles-ci n'ont présenté aucun malaise apparent et les petits furent normaux.

D'après BOUGUEN, « les doses supérieures essayées sur le chien semblent un peu plus douloureuses en sous-cutanées. Sans être suivies de réactions immédiates en intra-veineuses ou en intra-musculaires, elles paraissent avoir cependant une action congestive sur le foie et le rein ».

Aux doses thérapeutiques employées, nous n'avons jamais relevé de phénomène douloureux par la voie sous-cutanée.

Tolérance chez l'homme

Chez l'homme, la dose couramment employée est de 6 cc. par jour et par voie intra-musculaire ou sous-cutanée. Cette dose peut être prolongée pendant plusieurs jours sans inconvénient. Dans certains cas, il fut injecté 12 cc. et même 18 cc. sans que le malade ait été incommodé.

L'injection fessière est indolore, localement on observe une légère rougeur. Dans quelques cas, il y a parfois un placard congestif, modérément infiltré, qui se résorbe sans incident en 24 à 48 heures.

Normalement, aucune réaction générale malgré une médication prolongée. Rarement un léger malaise qui dure une demi-journée avec ou sans poussée thermique, mais ne dépassant pas 38°.

Nous pouvons donc conclure à une parfaite innocuité du produit chez l'homme et chez les animaux.

Autre avantage du produit, il ne nécessite aucun mode de conservation spécial.

CHAPITRE III

UTILISATION THERAPEUTIQUE DES EXTRAITS D'ASPERGILLUS FUMIGATUS

Chez l'homme, de nombreux travaux illustrent l'emploi des extraits injectables d'Aspergillus Fumigatus.

BOCAGE et MERCIER relatent, dans leur communication de juin 1946 à la Société de Dermato-Syphiligraphie, les résultats obtenus dans les suppurations staphylococciques.

LALLEMANT et TOMATIS, dans une communication de mars 1947 à la Société d'Oto-Rhino-Laryngologie, ont montré les résultats que l'on pouvait attendre de cette médication :

Dans les sinusites 97 % de bons résultats,

Dans les rhinites muco-purulentes 89 %,

Dans les otites chroniques 83,5 %,

Dans les furoncles du conduit auditif externe et de la face 96 %.

Bouguen, dans une thèse soutenue à Paris en 1947, fait une large étude de l'action clinique des extraits aspergillaires.

Juster, enfin, en janvier 1948, communique les résultats obtenus par cette médication dans les eczémas microbiens.

En médecine vétérinaire, les extraits aspergillaires sont peu connus et pratiquement peu employés.

Seuls, quelques auteurs les ont expérimentés.

Guilhon et Andrée Vaudremer, dans une communication à la Société de Biologie du 26 janvier 1946, publient des résultats satisfaisants, obtenus dans le traitement de la maladie de Carré.

Mery et Mutel, en octobre 1946, donnent quelques résultats cliniques.

En 1947, P. Goret et F. Mery donnent sur la maladie de Carré des résultats moins encourageants que Guilhon.

J. Parent récemment, dans sa thèse de Doctorat vétérinaire, étudie les substances élaborées par les Aspergilli et cite quelques observations.

1. — Les extraits aspergillaires et la maladie de Carré du chien

« Contrairement à l'opinion émise par J. Guilhon et M^lle^ A. Vaudremer, les extraits aspergillaires utilisés dans huit cas de maladie installée, ne nous ont paru donner aucun résultat ». Telles sont les conclusions de Goret et Mery au sujet de la maladie de Carré.

Les observations que nous avons recueillies semblent corroborer cette opinion. Il n'est du reste pas étonnant que cette action soit négative dans cette maladie ; tous les antibiotiques sont inefficaces dans la lutte contre les ultra-virus.

OBSERVATION I

— Chienne, Berger allemand, 7 mois, à M. G., place Wilson, Toulouse.

Le 9 février :

Cette chienne malade depuis quelques jours est présentée à la Clinique médicale de l'Ecole Vétérinaire.

Elle est triste, ne mange plus. Sa température est de 40°5.

La respiration est rude à l'auscultation, on ne perçoit pas de râle. L'animal tousse. Le diagnostic de forme respiratoire de la Maladie du Jeune âge est porté.

Nous instituons un traitement aspergillaire à raison de 9 cc. par voie intra-musculaire.

Le 10 février :

L'animal est toujours abattu, appétit nul. La température est le matin 39°5, le soir 39°7.

Nous injectons 9 cc. d'extraits aspergillaires en intra-musculaire.

Le 11 février :

Même état d'abattement. La température est le matin 40°5, le soir 39°5. La respiration est plus difficile, il y a du jetage muco-purulent. Nous décidons de faire des injections d'extraits aspergillaires matin et soir : 6 cc. chaque fois.

Le 12 février :

Température : le matin 40°7, le soir 39°9. Même traitement.

Le 13 février :

Température : le matin 41° ; le soir 40°1. Même traitement.

Le 14 février :

La respiration est courte, accélérée, dyspneique, la température est de 41°. On injecte 9 cc. d'extraits aspergillaires.

L'animal meurt au début de l'après-midi.

A l'autopsie, nous notons :

Une pleurésie chronique symphysaire ; une pneumonie aiguë avec des noyaux de broncho-pneumonie.

Le rein est congestionné.

OBSERVATION II

— Chienne, Berger allemand, 4 mois et demi à M. S..., rue des Changes, Toulouse.

Cet animal, malade depuis une semaine, a été présenté à la Clinique de l'Ecole le 31 janvier. On avait diagnostiqué un début de maladie de Carré, forme pulmonaire.

Un traitement à base de vitamine C (Frubiose 100 et Vitascorbol) n'a donné aucun résultat.

Le 5 février.

L'animal nous est présenté. La température est de 40°1.

A l'auscultation, on note une respiration ronflante ; l'animal a un jetage séro-purulent abondant.

On pratique une injection intra-musculaire de 9 cc. d'extraits aspergillaires.

Le 6 février.

La température est de 39°7. Injection intra-musculaire de 9 cc. d'extraits aspergillaires.

Le 7 février.

Température : le matin 40°1, le soir 40°4.

Pas d'amélioration. On augmente la dose d'extraits aspergillaires à 12 cc.

Le 8 février.

Etat stationnaire. Température : le matin 40°, le soir 40°2. Même traitement.

Le 9 février.

Température : le matin 40°, le soir 40°1. On fait 12 cc. d'extraits aspergillaires.

Le traitement sera continué sans succès jusqu'au 13 février. Le chien traité ensuite aux trisulfamides ne tardera pas à mourir.

OBSERVATION III

— Thèse Parent, Alfort 1948.

Monsieur X... nous présente le 20 novembre 1945 une chienne de huit mois. L'animal présente la forme septicémique de

la maladie de Carré avec vésico-pustules dans la région de l'aine.

Il accuse une température de 40°. Nous injectons 40 cc. d'extraits aspergillaires par voie intra-veineuse.

Le 21 novembre.

Température 39°6 ; injection 10 cc. intra-veineuse.

Le 22 novembre.

Température 39°8 . injection 10 cc. intra-veineuse.

Le 23 novembre.

Température 39°4 ; injection 10 cc. intra-veineuse. L'animal n'a aucun appétit.

Le 24 novembre.

La température baisse à 38°8. L'appétit est nul ; l'animal est très abattu. On renouvelle l'injection. Il meurt dans la nuit.

Si les extraits aspergillaires n'ont pas d'action efficace dans le traitement de la maladie de Carré, il n'en est pas de même dans le syndrome « angine rouge » qui précède, en général, la maladie de Carré.

Cette angine rouge fut étudiée par P. GORET et F. MERY, qui en précisèrent les signes cliniques :

« Début brusque avec frissons, forte hyperthermie (41°), abattement et inappétence totale. Le jetage nasal, muqueux, incolore, est discret, mais l'amygdalite, simple ou double, est impressionnante ».

Sur trende-deux cas traités par ces auteurs, on note :

Vingt-neuf guérisons avec 2 cc. d'extraits aspergillaires en injection intra-veineuse.

Dans deux cas, il a fallu renouveler l'injection.

Dans un seul cas, les extraits aspergillaires sont restés sans effet.

Nous avons recueilli de nombreuses observations à ce

sujet. Les résultats ont été bons, mais nous avons toujours injecté des doses plus importantes.

OBSERVATION IV

— Chien courant, 7 mois à M. C.., rue Louis-Massé, Toulouse.

L'animal, présenté à la Clinique de l'Ecole, le 10 février, est très abattu. Son appétit est nul. La température est de 39°9.

La gorge est sensible ; les cryptes amygdaliennes sont rouges. On note une réaction ganglionnaire et une toux émétisante.

On pratique une injection intra-musculaire de 9 cc. d'extraits aspergillaires.

Le chien, revu le 12 février, a une température de 38°5. L'appétit et la gaieté sont revenus.

OBSERVATION V

— Chien Loulou, 10 mois, à M. F..., avenue de Pressensé, Toulouse.

Cet animal est présenté à la Clinique de l'Ecole le 2 mars. Depuis trois jours son appétit est nul, sa gorge est sensible. On note une forte réaction ganglionnaire avec une amygdalite prononcée.

La température atteint 40°1. On injecte 9 cc. d'extraits aspergillaires en sous-cutanée.

Le 3 mars.

La température est redevenue normale, 38°8, et, l'animal, pour la première fois depuis trois jours, a accepté de la viande.

II. — Les extraits aspergillaires et les affections des premières voies respiratoires

Dans les affections des premières voies respiratoires, les essais thérapeutiques tentés furent concluants. Semblent céder au traitement aspergillaire le coryza, l'angine banale et la bronchite.

Chez le chat où le coryza est une affection extrêmement grave, parfois mortelle, nous n'avons eu que de bons résultats.

OBSERVATION VI

— Chat, 2 ans, à Mme A..., rue Héliot, Toulouse.

L'animal est présenté à la Clinique le 2 février.

L'inappétence est totale depuis quatre jours ; il accuse une température de 39°5. Le ptyalisme est abondant. On note un jetage séreux continuel.

Le diagnostic de coryza est porté. On ordonne des fumigations et on injecte 6 cc. d'extraits aspergillaires par voie sous-cutanée.

Le soir, la température est de 39°2.

Le 3 février.

L'animal est nettement mieux :

Le jetage nasal se tarit, la température est de 38°8. Nous renouvelons l'injection d'extraits aspergillaires.

Le 4 février.

La température est tombée à 38° ; il n'y a plus de jetage, l'appétit est bon. Le traitement est suspendu.

OBSERVATION VII

— Chatte, 6 ans, à Mme A..., rue Héliot, Toulouse.

Cet animal, vivant au contact du précédent, nous est présenté le 8 février.

Nous observons un écoulement nasal abondant. Les éternuements sont fréquents et l'animal présente du ptyalisme.

La température est de 39°6. Nous faisons une injection de 6 cc. d'extraits aspergillaires par la voie sous-cutanée. Dans les narines, nous instillons quelques gouttes de liquide aspergillaire.

Le soir, la température marque 39°2.

Le 9 février.

Nette amélioration. La température est tombée à 38°5 le matin, et, après une nouvelle injection, à 38° le soir.

Le 10 février.

L'animal est guéri. La température est de 38°2.

OBSERVATION VIII

— Chat, 6 mois, à M. L..., rue du Dix-Avril, Toulouse.

Le propriétaire nous présente, le 4 mars, son animal qui ne mange plus, tousse et éternue. Le jetage est abondant et la respiration difficile.

La température est de 40°1 le matin.

Nous faisons une injection sous-cutanée de 6 cc. d'extraits aspergillaires.

Le soir, nous renouvelons l'injection ; le thermomètre marque 40°7.

Le 5 mars.

L'animal revu le soir a une température de 41°6, la peau a perdu sa souplesse. Le jetage purulent est abondant et gêne la respiration. Nous injectons sous la peau 12 cc. d'extraits aspergillaires. Nous ordonnons aussi des fumigations.

Le 8 mars.

L'animal, revu au bout de trois jours, est totalement guéri. La température est revenue à la normale, 37°8. Il mange normalement.

Dans quelques cas d'angines banales et de trachéo-bronchites, les extraits aspergillaires se montrèrent actifs.

OBSERVATION IX

— Chat, 9 mois, à M. G..., boulevard Deltour, Toulouse.

Ce chat présente une laryngo-pharyngite avec dysphagie, toux et sensibilité très marquée de la gorge.

Nous le voyons le 5 février ; sa température est de 39°8. Nous faisons une injection sous-cutanée de 6 cc. d'extraits aspergillaires.

Le 6 février.

Même traitement. La température baisse nettement ; à douze heures trente, elle est de 38°5, à vingt-une heures trente, elle est de 37°4.

Le 7 février.

La température est de 37°9, l'animal s'alimente normalement. Le traitement est suspendu.

OBSERVATION X

— Chienne cocker, 17 mois, à M. D.., avenue Jean-Rieux, Toulouse.

Cette chienne nous est présentée à la Clinique le 2 mars.

Le propriétaire a noté une diminution de l'appétit et une toux légère. De plus, nous observons un léger ptyalisme. La gorge est douloureuse à la palpation. Il existe une réaction ganglionnaire importante localisée sur le côté gauche.

La température est de 39°5.

Nous injectons 9 cc. d'extraits aspergillaires par voie intra-musculaire.

Le soir, la température est de 39°3.

Le 3 mars.

Température 39°4 le matin. Nous renouvelons le traitement, et, le soir, la température tombe à 38°5.

Le 4 mars.

La température reste normale, 38°3. Le chien s'alimente à nouveau. Nous cessons le traitement.

OBSERVATION XI

— Chien Loulou, 13 mois, à M. M..., rue Arnaud-Vidal, Toulouse.

Cet animal a été présenté le 29 janvier à la Clinique de l'Ecole. On a diagnostiqué une angine et un traitement à base de vitamine C a été institué.

Le 2 février.

Aucune amélioration ne s'étant produite, on décide d'essayer un traitement aspergillaire. L'animal refuse toute nourriture. Sa température est de 39°4.

Nous faisons 6 cc. d'extraits aspergillaires en intra-musculaire.

Le 3 février.

Même traitement. La température est de 39°1.

Le 4 février.

L'animal a accepté sa nourriture. La température est de 38°3. Nous injectons, cependant, 6 cc. de produit.

Le 5 février.

L'animal est guéri . température 37°8.

OBSERVATION XII

— Chien setter, 17 mois, à M .R..., rue Idrac-Ader, Toulouse.

Ce chien ayant passé la nuit dehors ne mange plus et tousse depuis cinq jours.

Il nous est présenté le 5 février. Sa température est de 40°5. La respiration est rude et il y a du jetage.

Le diagnostic de trachéo-bronchite est porté.

Nous injectons par voie intra-musculaire 6 cc. d'extraits aspergillaires.

Le soir, la température est de 39°2. Nous réinjectons 3 cc. de produit.

Le 6 février.

Peu d'amélioration.

Le matin, température 38°7. On fait 6 cc. d'extraits aspergillaires.

Le soir, température 40° On injecte 3 cc.

Le 7 février.

Le matin, température 40°4. Nous notons un ptyalisme intense, l'animal ne s'alimente toujours pas.

On injecte 2 cc. d'extraits aspergillaires par voie intra-musculaire.

Le soir, la température est de 40°.

Le 8 février.

Etat stationnaire.

Le matin, température 40°5. On injecte 9 cc. d'extraits aspergillaires.

Le soir, la température tombe à 38°8.

Le 9 février.

L'animal, selon le propriétaire, est plus gai et commence à accepter du lait .

Le matin, la température est de 39°8, et, après injection de 9 cc. d'extraits aspergillaires, elle tombe, le soir, à 38°2. Nous injectons alors 6 cc. d'extraits aspergillaires.

Le 10 février.

Température 38°4. L'appétit est revenu ; l'animal cherche à jouer avec ses congénères. La toux s'atténue. Nous injectons 6 cc. d'extraits aspergillaires.

Le 11 février.

Température 38°. Même traitement.

Le 12 février.

La guérison étant acquise, nous cessons le traitement.

III. — Les extraits aspergillaires et les mammites et métrites

N'ayant pu recueillir personnellement des observations sur ce sujet important, nous en relaterons deux empruntées aux Docteurs F. Mery et J. Parent.

D'après ces auteurs, l'extrait aspergillaire aurait un effet favorable dans les cas aigus et chroniques.

OBSERVATION XIII

— (Due au Dr MERY) — Chienne caniche, 3 ans.

Mammite et métrite aiguës post-partum. Température 40°2. L'inappétence est totale. La chienne se désintéresse de ses petits dont deux sont morts étiques et visiblement infectés.

Cinq ampoules d'extraits aspergillaires, à raison de deux ampoules par jour, par voie sous-cutanée, comme seul traitement, amènent une défervescence rapide (39°4-38°2-38°5) et une disparition de tous les symptômes en trois jours.

OBSERVATION XIV

— (Due au Dr PARENT, Thèse Alfort 1948).

Chienne cocker de cinq ans présentant une métrite purulente chronique.

En mars 1946.

La chienne a subi une opération césarienne.

En mai 1946.

On constate les premiers écoulements vulvaires. Un traitement au sulfamido thiazol est sans résultat.

En juillet 1946.

On pratique une injection de 40 unités d'extraits ante-hypophysaires. Le résultat est favorable, mais,

En octobre 1946.

Les écoulements vulvaires purulents reprennent. L'animal est en très mauvais état général, la température monte à 40°.

On ordonne un traitement à la pénicilline. Le traitement améliore l'état général, mais reste sans effet sur l'écoulement vulvaire.

En novembre 1946.

L'animal est soigné par un homéopathe. L'écoulement est suspendu, mais reprend aussitôt la fin du traitement.

En décembre 1946.

On institue le traitement suivant : trois injections d'extraits ante hypophysaires de 40 unités à huit jours d'intervalle.

Pendant ce temps, on fait prendre du sulfamido-thiazol. L'écoulement persiste.

Le 11 janvier 1947.

L'état général de l'animal n'est pas atteint. L'écoulement est nettement purulent. Une quatrième injection d'extraits ante hypophysaires est pratiquée. On institue un traitement aspergillaire de 3 cc. matin et soir, par voie sous-cutanée pendant dix jours.

Le 3 février 1947.

L'animal est revu en excellent état, le poil est brillant. L'écoulement a disparu, au dire du propriétaire qui a fait les injections, dès le cinquième jour du traitement aspergillaire.

IV. — Les extraits aspergillaires et les staphylococcies cutanées

L'extrait aspergillaire, qui est très actif dans les staphylococcies humaines, ne donne de bons résultats que dans les staphylococcies localisées chez les animaux.

Dans les staphylococcies généralisées les échecs sont constants. Nous avons traité de nombreux chiens atteints de staphylo démodécie sans jamais observer la moindre amélioration.

OBSERVATION XV

— Chienne basset, 16 mois, à M. G..., rue du Printemps, Toulouse.

Cet animal est présenté à la Clinique de Parasitologie de l'Ecole Vétérinaire le 13 mars pour staphylo démodécie.

Son état est misérable, de larges dépilations marquent son

corps ; la tête, le dos et les flancs sont très atteints. Ces dépilations sont couvertes de pustules d'où sort, à la pression, un pus épais ou légèrement sanguinolent.

Le 14 mars.

Nous commençons le traitement aspergillaire : trois injections quotidiennes de 6 cc. d''extraits aspergillaires, par voie intra-musculaire. Localement, nous appliquons de l'extrait aspergillaire.

Le traitement est continué de la même façon durant dix jours. L'animal est jugé incurable.

OBSERVATION XVI

— Chienne, Epagneul breton, 8 mois, à M. L..., Samatan.

A l''âge de 7 mois, cette chienne a présenté un début de gale démodécique dans la région des lèvres. On l'a traitée, successivement, à la pommade d'Elmerich, à l'éther iodé, à l'essence de Carvi. Rien n'y a fait. Les lésions se sont étendues, les dépilations ont augmentées, la peau s'est épaissie et la complication de staphylo démodécie s'est déclarée.

On l'a traitée, alors, à la pommade pénicillinée. Il s'est produit une aggravation. En dernier lieu, une application de sulfamides en poudre a donné des résultats éphémères. Mais, une nouvelle poussée purulente abat l'animal et on lui injecte, en deux fois, 200.000 UO de Pénicilline. Après un arrêt momentané, les suppurations réapparaissent.

Cet animal nous est présenté le 3 décembre.

Autour des lèvres, à la partie antérieure du poitrail et des membres, il y a de larges dépilations. La peau est rouge avec de nombreuses pustules.

Nous commençons le traitement aspergillaire par des injections intra-musculaires de 6 cc. matin et soir.

Localement, nous nettoyons les pustules à l'alcool et nous lotionnons avec le liquide aspergillaire.

Ce traitement, continué pendant quinze jours, n'apporte aucune régression des symptômes.

OBSERVATION XVII

— Chien de Berger allemand, 2 mois, au Dr G..., Montauban.

Il y a trois semaines, il y a eu une apparition brusque des symptômes : écoulement oculaire et nasal, l'animal prend un

aspect léonin. L'appétit et la gaieté sont conservés. Cette phase dure cinq ou six jours. Puis les pustules apparaissent au niveau du museau avec adénopathie légère.

Un vétérinaire consulté diagnostique « Anasarcoïde juvénile », et conseille : des compresses chaudes et une injection de 50.000 unités de pénicilline deux fois par jour. Cette dose est faite pendant trois jours sans amélioration. On fait des badigeonnages locaux et des applications de pommades à la pénicilline et à la tyrothricine. Les phénomènes s'aggravent et le chien perd l'appétit totalement. Il reste couché et n'aboie plus. Deux ou trois jours après la cessation du traitement à la pénicilline, le vétérinaire conseille de l'abattre.

Le propriétaire du chien, médecin, décide d'essayer les extraits aspergillaires.

La première ampoule de 3 cc. donne, selon le propriétaire, un résultat très net dans les heures qui suivent. Le chien redevient gai, s'amuse avec ses congénères.

Le traitement est continué pendant six jours associé avec des badigeonnages locaux de violet et vert de méthyl.

Mais l'amélioration ne persiste pas ; des pustules réapparaissent autour des yeux et des lèvres ; il y a adénopathie avec collection purulente sous la gorge.

C'est dans cet état que le chien nous est présenté à la clinique de Parasitologie de l'Ecole Vétérinaire le 7 mai.

Nous décidons de continuer le traitement aspergillaire, mais à dose plus forte et, pendant huit jours, nous injectons quotidiennement 12 cc. d'extraits aspergillaires par la voie intra-musculaire. Ce traitement amène une guérison totale du sujet.

Localement, nous avons fait un traitement aspergillaire.

La collection purulente située sous le cou fut débridée. A l'intérieur, nous injectâmes de l'extrait aspergillaire. La cicatrisation fut obtenue en trois jours.

V. — Les extraits aspergillaires et les plaies suppurées

Dans le traitement des plaies, localement, l'extrait aspergillaire doit être employé.

Le docteur Mery nous a confié qu'il utilisait ce traitement dans diverses plaies suppurées et en particulier :

Dans les fistules traumatiques de la queue chez le chat,

Dans les fistules des os longs,

Dans les fistules sous-orbitraires chez le chien et le chat, les résultats seraient inconstants.

OBSERVATION XVIII

— (Communication orale du Dr MERY).

Chien accidenté. La patte antérieure droite a été broyée par un train. On pratique l'ablation du métacarpe.

Des pansements quotidiens au liquide aspergillaire enrayèrent rapidement la suppuration et favorisèrent le bourgeonnement.

OBSERVATION XIX

— (Due au Dr MERY). Chat noir, 9 ans.

A eu la queue prise huit jours plus tôt dans un piège à fauve. Plaies ouvertes de la région caudale moyenne sur cinq à six centimètres. Fistules nombreuses intéressant les muscles abaisseurs et mettant à nu les vertèbres.

Lésions d'ostéomyélite : pus verdâtre. Température 40°2. Soif vive, appétit nul depuis trois jours.

En temps normal, le sujet est doux et affectueux, mais les blessures actuelles semblent extrêmement douloureuses et tout essai de pansement à demeure est voué à l'insuccès.

L'animal est immobilisé, sans procéder à aucune toilette de la région, on injecte rapidement 1/2 cc. d'aspergilline dans les anfractuosités de la plaie et 1 cc. du même produit sous la peau du dos.

Le soir même, la température est descendue à 38°7.

Le lendemain, l'appétit est revenu. Le même traitement est renouvelé tous les jours, pendant cinq jours. La température n'a jamais dépassé 38°8. La suppuration était tarie dès le quatrième jour. Les lésions, en excellente voie de cicatrisation, ont été abandonnées à elles-mêmes.

Le malade, revu 10 jours plus tard, est complètement guéri.

OBSERVATION XX

— Chat 2 ans, à Mme G..., rue de l'Avenir, Toulouse.

Ce chat nous est présenté le 6 janvier à la Clinique chirurgicale de l'Ecole Vétérinaire.

Dans la partie médiane de la queue, nous notons un cal volumineux avec une fistule d'où s'écoule un pus épais. La fracture remonte à deux mois. Il n'y a eu aucun traitement.

Nous commençons un traitement aspergillaire : 6 cc. par voie sous-cutanée et 2 cc. in loco.

Ce traitement est continué chaque jour.

Le 12 janvier.

Une abcédation s'est produite ; nous débridons et nous nettoyons avec l'extrait aspergillaire.

Ce traitement est poursuivi pendant quatre jours. La cicatrisation intervient.

CHAPITRE IV

CONSIDERATIONS SUR LE MECANISME D'ACTION DES EXTRAITS D'ASPERGILLUS FUMIGATUS

Le mode d'action est assez obscur et, à l'heure actuelle, on ignore tout de son processus.

Fait troublant : les extraits aspergillaires, dont les succès thérapeutiques sont indéniables, n'agissent pas in vitro.

Des expériences ont été pratiquées pour mettre en évidence l'activité des extraits, soit sur les germes in vitro, soit sur des animaux inoculés.

In vitro.

Les propriétés antibiotiques de l'extrait aspergillaire ont été recherchées vis-à-vis de plusieurs germes gram positif et gram négatif : staphylocoque doré et blanc, streptocoque, pneumocoque, colibacille, diverses salmonella : typhique et paratyphique A et B, Aertrycke et Gartner. Malgré les concentrations élevées du produit on n'a constaté aucune action empêchante, sauf vis-à-

vis du pneumocoque, et à condition de faire agir une quantité importante de produit. Il n'y a pas d'arrêt total de la culture et microscopiquement on ne note aucune altération morphologique du germe.

In vivo.

Sur le lapin, des expériences ont été faites avec la toxine staphylococcique et sur des abcès provoqués par injection d'une souche virulente de staphylocoque doré.

— Essais sur la toxine : quatre lapins sont inoculés par voie intradermique avec la même dose de toxine staphylococcique ; deux de ceux-ci sont gardés comme témoins, les deux autres injectés avec 3 cc. d'extrait aspergillaire. L'évolution des lésions provoquées par la toxine est la même chez les témoins que chez les lapins inoculés.

— Essais sur les abcès provoqués : six lapins sont inoculés sous la peau avec 0,2 cc. d'une culture de bouillon d'un staphylocoque virulent. A trois de ceux-ci, on injecte en même temps par voie sous-cutanée 6 cc. d'extrait aspergillaire, puis à nouveau 6 cc. le lendemain ; on constate au bout de quatre jours, chez les lapins témoins n'ayant pas reçu de liquide aspergillaire, un abcès franc avec pus, et chez les autres un petit abcès.

De plus, au bout de dix jours, l'induration cutanée au niveau de l'abcès, qui est encore très nette chez les lapins témoins, a disparu chez les lapins traités par l'extrait d'Aspergillus Fumigatus.

Devant ces résultats, comment expliquer l'action curative si nette ?

LALLEMANT et TOMATIS émettent trois hypothèses :

« Le produit agit-il comme co-ferment ? En faveur de cette hypothèse plaide le fait clinique suivant : il ne semble pas qu'on ait d'effets plus heureux en frappant avec de fortes doses qu'en administrant des doses moyennes.

« Par ailleurs, les pigments qu'on peut en isoler jouent peut-être un rôle semblable à celui des flavines avec phénomène d'oxydo-réduction.

« L'extrait aspergillaire utilisé possède-t-il une molécule inactive en elle-même qui se complète dans l'organisme avec mise en liberté d'une nouvelle substance active bactériolytique ou bactériostatique ?

« Enfin l'extrait aspergillaire contient-il une molécule stable qu'un procussus chimique dans l'organisme détruit pour débloquer ainsi un principe actif ? »

BOUGUEN avance une quatrième hypothèse. Il pense que l'action curative est due à un mécanisme complexe, comportant d'une part, une stimulation des réactions d'immunisation et une action vasomotrice particulière et enfin, peut-être, une modification de la formule leucocytaire.

Curieux de savoir si l'extrait aspergillaire modifiait la formule leucocytaire, nous avons procédé à des expériences.

Nous avons utilisé trois chiens indemnes d'affections pyogènes. Nous avons prélevé le sang à une heure déterminée et nous avons cherché la formule leucocytaire.

Le lendemain à la même heure : prise de sang. Mais, trois heures auparavant, nous avions injecté 9 cc. d'extraits aspergillaires.

CHIEN I

1re *Formule leucocytaire :*

Lymphocytes 14 %
Grands mononucléaires 8 %
Polynucléaires acidophiles 1 %
Polynucléaires basophiles et neutrophiles 76 %.

2me *Formule leucocytaire :*

Lymphocytes 10 %
Grands mononucléaires 3 %
Polynucléaires acidophiles 1 %
Polynucléaires basophiles et neutrophiles 86 %.

CHIEN II

1re *Formule leucocytaire :*

Lymphocytes 11 %
Grands mononucléaires 10 %
Polynucléaires acidophiles 2 %
Polynucléaires basophiles et neutrophiles 77 %.

2me *Formule leucocytaire :*

Lymphocytes 11 %
Grands mononucléaires 10 %
Polynucléaires acidophiles 1 %.
Polynucléaires basophiles et neutrophiles 78 %.

CHIEN III

1re *Formule leucocytaire :*

Lymphocytes 13 %

Grands mononucléaires 6 %
Polynucléaires acidophiles 3 %
Polynucléaires basophiles et neutrophiles 78 %.

2me *Formule leucocytaire :*

Lymphocytes 7 %
Grands mononucléaires 6 %
Polynucléaires acidophiles 1 %
Polynucléaires basophiles et neutrophiles 86 %.

Il semble donc que les extraits aspergillaires agissent sur les animaux sains en augmentant le nombre de polynucléaires basophiles et neutrophiles facilitant ainsi la phagocytose.

CONCLUSION

Premier extrait fongique à avoir été utilisé comme antibiotique, l'extrait d'Aspergillus Fumigatus figure en bonne place dans la thérapeutique actuelle.

Chez l'homme, il est largement utilisé.

Ces extraits aspergillaires, préparés à partir d'une culture pure d'Aspergillus Fumigatus arrivée à maturité, sont d'un emploi facile.

Toutes les voies d'injection sont possibles, cependant la voie intra-musculaire semble préférable. La toxicité du produit est nulle et de fortes doses ne provoquent aucune lésion.

A sa grande maniabilité, ce produit joint une conservation parfaite et un prix de revient assez modéré.

Du point de vue thérapeutique, il mérite d'être largement employé en médecine vétérinaire. Semblent justiciables d'un traitement aspergillaire :

L'angine rouge du chien, indication quasi spécifique,
Les affections des premières voies respiratoires.
Les métrites aiguës ou chroniques,
Les mammites,
Les plaies infectées,
Les ostéites suppurées,
Les fistules osseuses,
Les staphylococcies cutanées localisées.

Assez nombreuses sont donc les indications de ce produit, dont on ignore tout du mécanisme.

Faut-il penser à une libération d'un principe actif dans l'organisme ?

S'agit-il, au contraire, d'une stimulation des réactions de l'organisme avec modification de la formule leucocytaire ?

Il semble bien, en effet, que l'extrait d'Aspergillus Fumigatus favorise la polynucléose.

Ce nouveau-né en mycothérapie ne peut prétendre éclipser la pénicilline, mais souvent il agit là ou elle échoue.

C'est ce qui fait son grand intérêt.

VU : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire rapporteur,*
E. DARRASPEN.

VU : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
P. PONS.

VU : *Le Président de la Thèse,*
GADRAT.

VU : *Le Doyen,*
LEFEBVRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 17 octobre 1949

Le Recteur
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ASHESHOW et STRELITZ. — *Science*, 101, 119, 1945.

BOCAGE (A.) et MERCIER (P.) — Communication à la Société de dermato-syphiligraphie. Séance de juin 1946.

BOUGUEN (A.) — Essais cliniques de mycothérapie par les extraits injectables d'Aspergillus Fumigatus. *Thèse*, Paris, 1947.

CHAIN (E.), FLOREY (H.-W.), JENNINGS (M.-A.), WILLIAMS (T.-J.) — *Brit. J. of Exp. Path.*, 24, 108, 1943.

GUILHON (J.) et VAUDREMER (Andrée). — *C. R. Soc. Biol.*, 26 janvier 1946.

GORET (P.) et MERY (F.) — *Bull. Ac. Vét.*, XX, n° 2.

JONES (H.), RAKE (G.), HAMRE (D.) — *J. of Bact.*, 45, 461, 1943.

JUSTER. — Communication à la Société de Dermato-Syphiligraphie. Séance de janvier 1948.

KALLOS (P.) — *Nature*, 155, 300, 1945.

LALLEMANT et TOMATIS. — Communication à la Société d'Oto-Rhino-Laryngologie. Séance du 17 mars 1947.

MENZEL (A.-O.), WINTERSTEINER (O.), HOOGERHEIDE (J.-C.). — *J. of Biol. Chem.* 152, 419, 1944.

MERY (F.), MUTEL (M.). — *Bull. Ac. Vét.*, XIX, n° 8.

PARENT (J.) — Antibiotiques élaborés par les Aspergilli. *Thèse Doctorat Vétérinaire*, Paris, 1948.

RAGHUNANDANA RAO et P.R. VENKATARAMAN. — *Nature*, 158, 241, 1946.

SOLTYS. — *Nature*, 154, 550, 1940.

TOBIE (W.-C.) — *Nature*, 158, 709, 1946.

VAUDREMER (A.) — *C.R. Soc. Biol.* 1912, 73, 504.
— *C.R. Soc. Biol.* 1913, 74, 278.
— *C.R. Soc. Biol.* 1913, 74, 752.

WAKSMANN (S.-A.), HORNING (E.-S.), SPENCER (E.-L.).
— *Science*, 96, 202, 1942.
— *J. of Bact.*, 45, 233, 1943.

WAKSMANN (S.-A.). — *J. of Bact.*, 47, 391, 1944.
— *Science*, 99, 220, 1944.

WHITE (E.-C.), HILL (J.-H.) — *J. of Bact.*, 45, 433, 1943.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .. 9

CHAPITRE PREMIER. — Les antibiotiques élaborés par l'Aspergillus Fumigatus .. 13

La Fumigacine .. 15

— Production et propriétés .. 15

— Action antibactérienne .. 16

— Absorption, Excrétion et Effets pharmacologiques .. 16

— Toxicité .. 18

— Action thérapeutique .. 19

CHAPITRE II. — Etude du produit employé .. 21

CHAPITRE III. — Utilisation thérapeutique des extraits d'Aspergillus Fumigatus .. 25

I. — Les extraits aspergillaires et la maladie de Carré du chien .. 26

II. — Les extraits aspergillaires et les affections des premières voies respiratoires .. 30

III. — Les extraits aspergillaires et les mammites et métrites .. 35

IV. — Les extraits aspergillaires et les staphylococcies cutanées .. 36

V. — Les extraits aspergillaires et les plaies suppurées .. 38

CHAPITRE IV. — Considérations sur le mécanisme d'action des extraits d'Aspergillus Fumigatus .. 41

CONCLUSION .. 47

BIBLIOGRAPHIE .. 49